

F A C U L T E D E M E D E C I N E D E P A R I S

ANNEE 1959

N°
432

T H E S E

POUR LE

D O C T O R A T E N M E D E C I N E

(Diplome d'Etat)

PAR

G A B A Y PAUL ALBERT

Né le 3 Janvier 1932 à ORAN (ALGERIE)

Présentée et soutenue publiquement le Avril 1959 .

ETUDE D'UN NOUVEL HYPOTENSEUR :

LA 10-METHOXY-DESERPIDINE .

PRESIDENT : M. L. DE GENNES , PROFESSEUR .

F A C U L T E D E M E D E C I N E D E P A R I S

ANNEE 1959

N°

T H E S E

POUR LE

D O C T O R A T E N M E D E C I N E

(Diplome d'Etat)

PAR

G A B A Y PAUL ALBERT

Né le 3 Janvier 1932 à ORAN (ALGERIE)

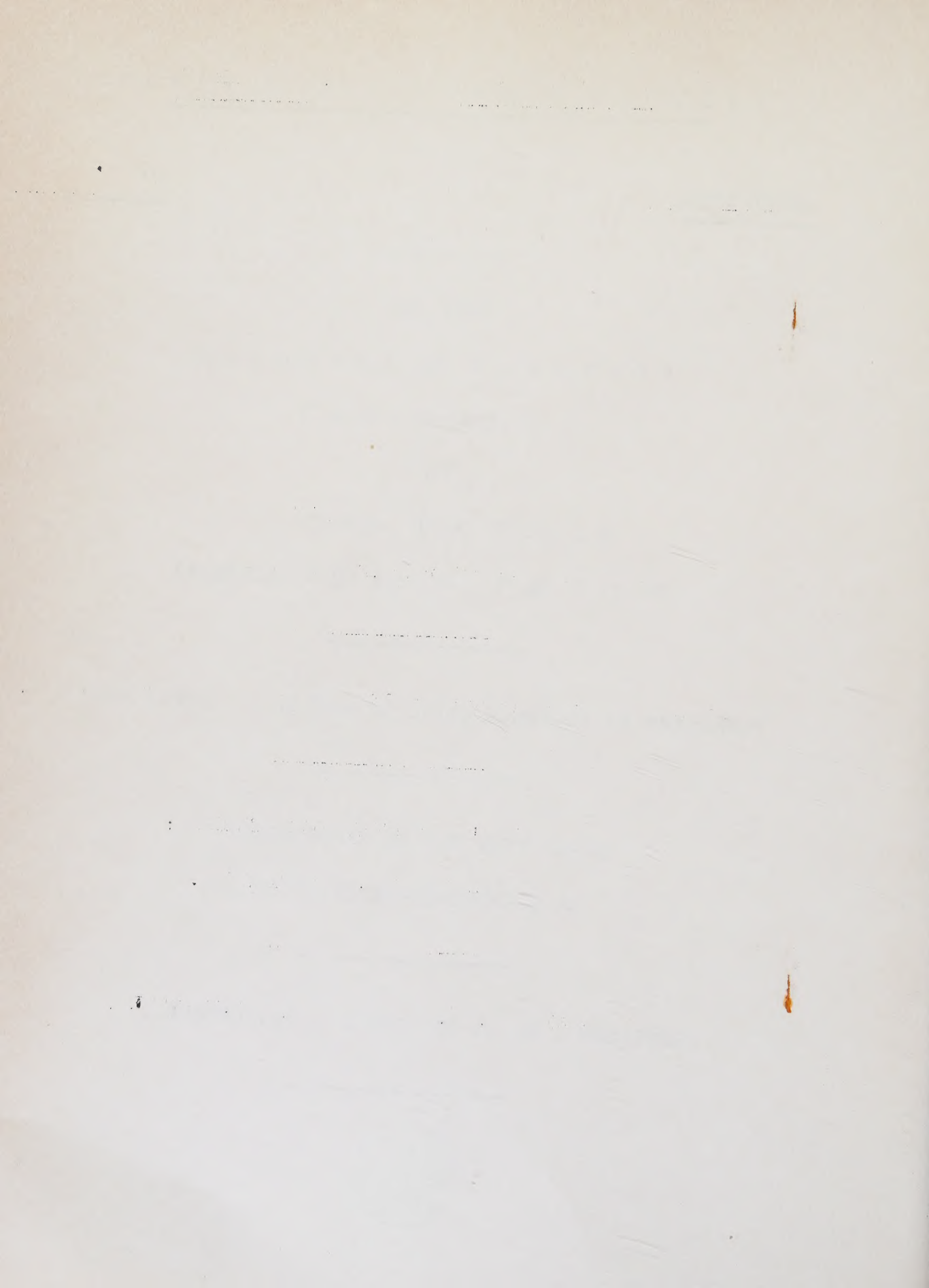
Présentée et soutenue publiquement le Avril 1959 .

ETUDE D'UN NOUVEL HYPOTENSEUR :

LA 10-METHOXY-DESERPIDINE .

PRESIDENT : M. L. DE GENNES , PROFESSEUR .





P R O F E S S E U R S H O N O R A I R E S :

MM. Aubin (A) , Bénard (H) , Brocq (P) , Bulliard (H) , Cadenat (F) , Chabrol (E) , Champy (C) , Chevallier (P) , Debré (R) , Donzelot (E) , Gastinel (P) , Guillaïn (G) , Halphen (E) , Harvier (P) , Hazard (R) , Heuyer (G) , Lantuejoul (P) , Laroche (G) , Laubry (C) , Levy-Solal (E) , Lhermitte (J) , Lian (C) , Loeper (M) , Marion (G) , Mathieu (P) , Mocquet (P) , Mondor (H) , Monod (R) , Moreau (R) , Mulon (P) , Olivier (E) , Richet (C) , Strohl (A) , Tanon (L) , Velter (E) .

D O Y E NLéon BINET .
Membre de l'Institut
A S S E S S E U RJean VERNE .

I. - P R O F E S S E U R S

AnatomieCORDIER (G).
Anatomie (Chaire à titre personnel).....DELMAS (A)
Anatomie pathologiqueDELAHUE (J)
AnesthésiologieBAUMANN (J)
BactériologieFASQUELLE (R)
Biochimie médicaleJAYLE (M.F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et
aux Sports.....CHAILLEY-BERT (P)
Biologie médicaleFAUVERT (R)
Cancerologie médicale et socialeBERNARD (J)
Clinique carcinologique (Ins. G. Roussy).....REDON (H)
Clinique cardiologiqueMOUQUIN (M)
Beaujon.....SICARD (A)
Cochin.....QUENU (J)
Cliniques chirurgicales ... Hôtel-Dieu.....MENECAUX (G)
Saint-Antoine.....GOSSET (J)
Salpêtrière.....MOULONGUET (P)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique
(Enfants-Malades).....FEVRE (M)
Clinique chirurgicale orthopédique et
réparatrice (Cochin)MERLE D'AUBIGNE (R)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire
(Broussais).....GAUDART-D'ALLAINES (F.de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec).....MATHEY (J)
Clinique endocrinologique (Pitié).....DECOURT (J)
Clinique génétique médicale (Enfants-Malades)...LAMY (M)
Clinique gynécologique (Broca).....FUNCK-BRENTANO (P)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques
(St-Louis).....DEGOS (R)
Clinique des maladies des enfants
(Enfants-Malades).....CATHALA (J)
Clinique des maladies infectieuses
(Claude-Bernard).....MOLLARET (P)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale
(Ste Anne)DELAY (J)
Clinique des maladies métaboliques (Necker).....HAMBURGER (J)
Clinique des maladies du sang (Broussais).....MARCHAL (G)
Clinique des maladies du système nerveux
(Salpêtrière).....ALAJOUANINE (T)

	Broussais.....	GENNES(L.de)
	Cochin.....	JUSTIN-BESANCON(L)
Cliniques médicales.....	Hôtel-Dieu.....	BARLETY(M)
	Lariboisière.....	SOULIE(P)
	Pitié.....	DREYFUS(G)
	St-Antoine.....	KOURILSKY(R)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat).....		DEBRAY(C)
Clinique médicale propédeutique.....	PASTEUR	VALLERY-RADOT(L)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hotel-Dieu).....	DEROT(M)	
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié).....	PETIT-DUTAILLIS(D)	
	Baudelocque.....	LACOMME(M)
Cliniques obstétricales.....	Port-Royal.....	N....
	Tarnier.....	VARANGOT(J)
Clinique ophtalmologique(Hôtel-Dieu).....	RENARD(G)	
Clinique oto-rhino-laryngologique(Lariboisière).....	AUBRY(M)	
Clinique de pédiatrie sociale(Enfants-Malades).....	MARIE(J)	
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec).....	BERNARD(E)	
Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière).....	MICHAUX(L)	
Clinique de puériculture (St-Vincent de Paul).....	LELONG(M)	
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin).....	COSTE(F)	
Clinique stomatologique (Pitié).....	DECHAUME(M)	
Clinique thérapeutique chirurgicale(Vaugirard).....	SENEQUE(J)	
Clinique thérapeutique médicale(St+Antoine).....	LUMAIRE(A)	
Clinique urologique (Cochin).....	FEY(B)	
Electrophysiologie médicale(Ch. à titre personnel)	DJOURNO(A)	
Embryologie	GIROUD(A)	
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	N...	
Histologie.....	VERNE(J)	
Hygiène des collectivités (Ch. à titre personnel)	DEPARIS(M)	
Hygiène et clinique de la 1ère enfance(Trousseau)	TURPIN(R)	
Hygiène et médecine préventive	JOANNON(P)	
Médecine du travail	DESOILLE(H)	
Médecine légale	PIEDLIEVRE(R)	
Parasitologie	GALLIARD(H)	
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE(R)	
Pathologie exotique	LAVIER(G)	
Pathologie expérimentale et comparée	LENEGRE(J)	
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (Ch. à titre personnel).....	MERKLEN(F.-P.)	
Pathologie médicale	N...	
Pathologie et thérapeutique générale	GARCIN(R)	
Pharmacologie et matière médicale	CHEYMOL(J)	
Physiologie	BINET(L)	
Physiologie (Ch. à titre personnel)	BARGETON(D)	
Physique médicale	DOGNON(A)	
Radiologie médicale	DESGREZ(H)	
Technique chirurgicale	PATEL(J)	
Thérapeutique	BROUET(G)	

II-PROFESSEURS SANS CHAIRE , PROFESSEURS AGREGES ET
MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES .

Anatomie.....	CABROL (C) COUINAUD (C) OLIVIER (G)	Oto-rhino- Laryngologie Parasitologie	DEBAIN (J) BRUMPT (L.C.) pr.s.ch. CHABAUD (A)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Melle P) pr.s.ch. BUSSE (F) GOUYGOU (Ch.) ORCEL (L) PAILLAS (J) VOURC'H (G)		BARCAT (J) BINET (J.P.) CAUCHOIX (J) CHATELIN (C.L.) DUBOST (Ch) DUBOST (Cl) FAUREL (J)
Anesthésiologie	NEVOT (A) pr.s.ch. BARBIER (P) CHRISTOL (D) TOURNIER (P)	Pathologie chirurgicale	FLABEAU (F) GERMAIN (A) LAURENCE (G) agr.per. LORTAT-JACOB (J.L.) LOYGUE (J)
Bactériologie	DESGREZ (P) pr.s.ch. POLONOSKI (J) m.conf. SCHAPIRA (G) m.conf. BOURLIERE (F) m.conf.		MERCADIER PERROTIN (J) ROBERT (H) THOMERET (G)
Biochimie médicale...	DENOIX (P) MATKE (G) DUPERRAT (B)	Pathologie exotique	SCHNEIDER (J) CROSNIER (J) HARTMANN (L)
Biologie médicale			LOEPER (J) MAURICE (J) PLAS (F) RICHET (G)
Carcinologie		Pathologie expérimentale	AUSSANAIRE (M) BOUR (H) BOUVIER (J) BOUVRAIN (Y) BRICAIRE (H) BRISSAUD (H) BROCARD (H) BUGE (A)
Dermato- Syphiligraphie			CASTAIGNE (P) m.conf. CATINAT (J) CONTAMIN (F) COURY (C) FREZAL (J) HOUSSET (E) LA ROCHE (Cl) LESOBRE (R) MACREZ (C) NICK (J) PEQUIGNOT (H) m.conf. ROYER (P) WOLFROMM (R)
Electro- Radiologie	LEDOUX-LEBARD (G) TUCHMANN- DUPLESSIS (H)		JOSEPH (R) MANDE (R) MOZZICONACCI (P) POLONOSKI (C) ROSSIER (A)
Embryologie			
Hématologie...	BILSKI-PASQUIER (G) DAUSSET (J) COUJARD (R) pr.s.ch.		
Histologie ...	MARQUIS (M) RACADOT (J) CORNET (A)		
Hydrologie ...	BOYER (J) pr.s.ch. CORRE-HURST (Mme L)		
Hygiène.....	BASTIN (R) DUPONT (V) DEROBERT (L) pr.s.ch.	Pathologie médicale	
Maladies infectieuses,	HADENGUE (A) FOURNIER (E) GUENIOT (M) ALBAHARY (C) DAVID (M)		
Médecine légale			
Médecine du travail			
Neuro chirurgie			
Neurologie	LHERMITTE (F) GRANJON (A) HERVET (E) LE LORIER (G) MORIN (P) MUSSET (R) ROBEY (M) THOYER-ROZAT (J)		
Obstétrique ...		Pédiatrie Puericulture	
	BREGEAT (P) SARAUX (H) JUDET (R) RAMADIER (J)		
Ophtalmologie			
Orthopédie			

Pharmacologie	LEVY(MelleJ)pr.s.ch.	Psychiatrie	DUCHE(D)
	BOISSIER(J)	Infantile	
	LECHAT(P)	Rhumatologie	DILBARRE(F)
Physiologie	PARROT(J)pr.s.ch.		CERNEA(P)
Physique	DEJOURS(P)	Stomatologie	CHAPUT(MmeA)
médicale	GOIJEROT(L)m.conf.		m.conf.agr.
Pneumo-			GRELLET(M)
phtisiologie	KREIS(B)	Thérapeutique	CHASSAGNE(P)
Psychiatrie	PICHOT(P)		LANOTTE(M)
		Urôlogie	QUENU(L)

III-PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT .

Clinique chirurgicale	ABOULKER(P)	Clinique neuro-	SEZE(S de)
	AMELINE(A)	rhumatologique	GRASSET(J)
	HUGUIER(J)		LEPAGE(F)
	LEGER(L)	Clinique	MAY ER(M)
	OLIVIER(C)	obstétricale	MERGER(R)
	PADOVANI(P)		RAVINA(J)
	POILLEUX(F)		DESVIGNES(P)
	ROUX(M)	Clinique	OFFRET(G)
	VERNE(J.M.)	ophtalmologique	
	HAGUENAU(J)pr.s.ch.	Clinique oto-	
Clinique Médicale	BOUDIN(G)	rhino-laryngo-	MADURO(R)
	CONTE(M)	logique	
	DOMART(A)	Clinique	
	MILLIEZ(P)	pédiatrique et	LAPLANE(R)
	PERRAULT(M)	puériculture	
	RAMBERT(P)	Clinique	BARUK(H)
	THIEFFRY(S)	psychiatrique	
	TURIAF(J)	Clinique	KUSS(R)
		urologique	

IV-PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY(P)Pr.s.ch.
Biochimie médicale	ETTORI(J)Pr.à t.pers.
Pathologie chirurgicale	RUDLER(J) Pr.s.ch.

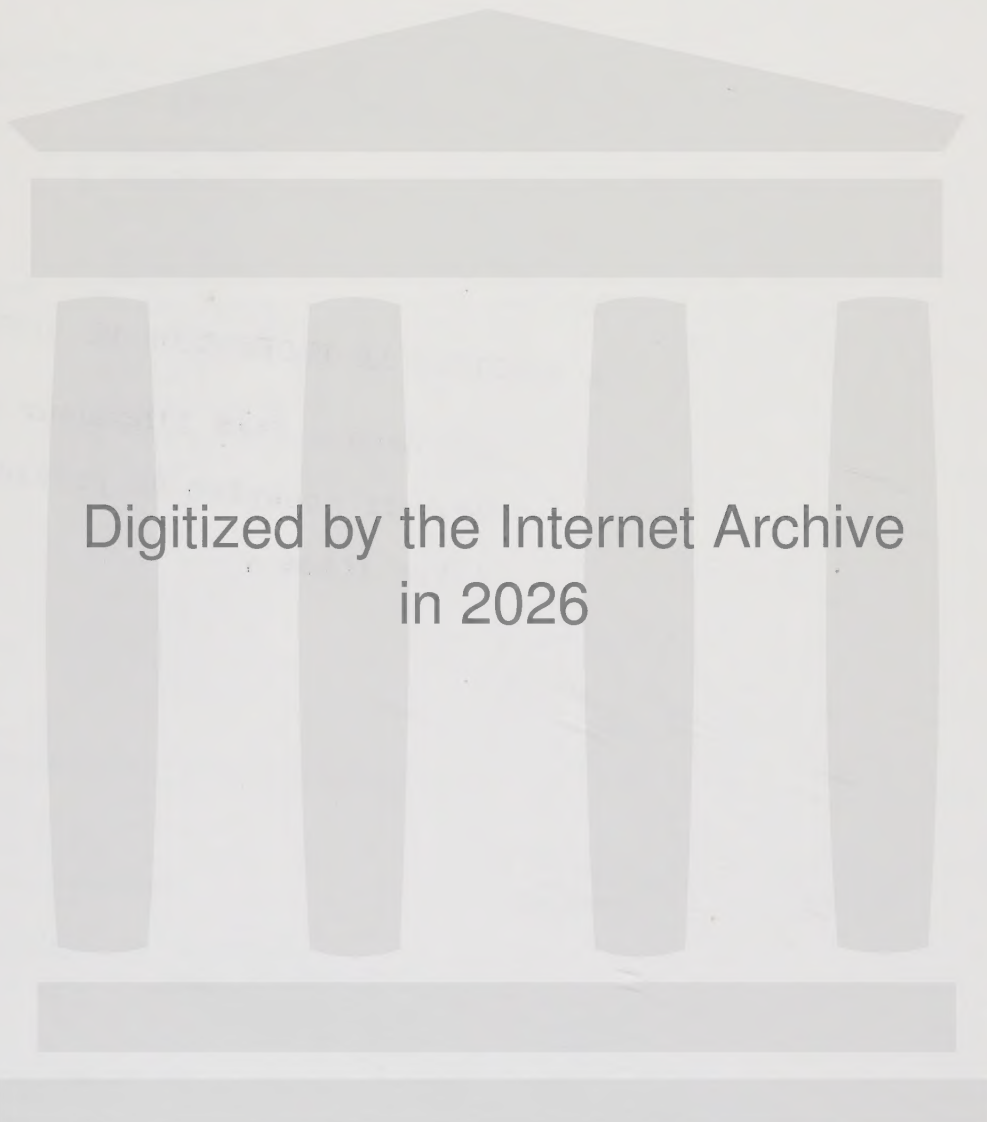
Secrétaire général de la Faculté... M.LENA(J)
 SecrétairewMme BEURLAND(H), Melle CHAINTRIEUIL(G)
 Melle HURE(A)

Conservateur , chargé de la directionde la Bibliothèque
 M. le Docteur HAHN(A)
 Conservateurs Melles DUMAITRE(P) ,GOICHON(A.M.)
 Bibliothécaires.....{ Mme CONTET(J) , Melles LAURENT(H)
 LE NOIR(G) , QUIVREUX(E)

Par délibération en date du 9 décembre 1798 , l'Ecole a arrêté
 que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présen-
 tées , doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et
 qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation .

A MONSIEUR LE PROFESSEUR DE GENNES

qui nous a fait l'honneur de bien
vouloir accepter de présider
notre thèse .



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554021_0024

A MES PROFESSEURS

DE LA FACULTE DE MEDECINE D'ALGER .

A MES PROFESSEURS

DE LA FACULTE DE MEDECINE DE PARIS .

A MES PARENTS ,

A MES AMIS .

ETUDE D'UN NOUVEL HYPOTENSEUR :

LA 10-METHOXY-DESERPIDINE.

INTRODUCTION .

L'Hypertension Artérielle , affection très répandue puisqu'elle touche environ 20% des individus , n'a une étiologie définie que dans un nombre limité de cas . Le plus souvent l'enquête reste vaine et l'hypertension essentielle est la forme de beaucoup la plus couramment observée .

D'une façon générale , l'hypertension artérielle non compliquée n'exige pas l'hospitalisation dans la mesure où l'on peut offrir au malade un médicament susceptible , avec le régime et le repos (même limité) de déterminer une baisse appréciable des chiffres tensionnels et de permettre une vie quasi normale .

Ces médicaments , hypotenseurs ou plutôt anti hypertenseurs doivent , pour être efficaces et commodes , répondre à un certain nombre de conditions :

- pouvoir être pris par la bouche ,
- avoir un effet aisément contrôlable et aussi constant que possible ,
- être atoxiques et dépourvus d'effets secondaires importants ,
- agir en diminuant les résistances périphériques sans modifier notablement le débit cardiaque et sans compromettre la circulation du cerveau , des reins et du myocarde .

La Réserpine , alcaloïde de la Rauwolfia Serpentina , semblait répondre à ces conditions ; mais , et nous le verrons plus en détails plus loin , elle présente des effets secondaires souvent importants . Et ces effets sont tels que , malgré la très bonne action hypotensive du produit , on est obligé dans un grand nombre de cas de ne pas poursuivre le traitement qui entraîne pour le moins un état de somnolence incompatible avec une activité professionnelle normale .

Le problème était donc de découvrir un produit possédant une activité hypotensive au moins égale à celle de la Réserpine mais totalement dépourvu d'effets secondaires . En d'autres termes , un produit utilisable pour des traitements de longue durée , ambulatoires , ne nécessitant pas une surveillance constante et assurant aux malades une vie quasi normale .

La 10-méthoxy-déséripidine , isomère de position de la Réserpine a été obtenue en modifiant le noyau de cette dernière opération réalisable puisqu'il est possible à l'heure actuelle de synthétiser en totalité la Réserpine . Le groupement méthoxy a été déplacé de O_{11} à O_{10} .

Ce nouveau produit , synthétisé par L. Velluz et Coll. , étudié physiologiquement par L. Velluz , M. Peterfalvi et R. Jequier répond pour ses auteurs aux qualités d'un bon hypotenseur , qualités que nous avons énumérées plus haut .

Le but de notre Thèse est l'étude pharmacodynamique , biologique et surtout clinique de la 10-méthoxy-déséripidine .

Il nous a semblé utile dans une première partie de

rappelez les effets de la Réserpine chez les hypertendus et de donner une liste aussi exacte que possible de ses nombreux effets secondaires .

Nous n'avons pu faire cette étude que grâce à l'aide que nous ont apporté chercheurs et expérimentateurs . Qu'ils en soient remerciés ici .

LA RESERPINE .

La Réserpine est un des 14 alcaloïdes isolés des racines de Rauwolfia Serpentina .

La Rauwolfia Serpentina est une plante dont les extraits sont utilisés depuis des siècles par les médecins hindous pour le traitement de l'épilepsie et des vertiges . Plus récemment ils observèrent leurs propriétés hypotensives et en acquirent rapidement une large expérience . Leurs observations étaient gênées faute de produit purifié .

Aussi l'isolerent de la Réserpine , alcaloïde donnant les effets les plus hypotensifs , fut-il un réel progrès .

Les effets de la Réserpine chez les hypertendus .

Il ne nous semble pas inutile de les rappeler :

1) La baisse des chiffres tensionnels obtenue porte à la fois sur la maxima et la minima ; mais l'amplitude de la baisse est variable : de 1 à 6 cm. de Hg environ . La chute tensionnelle se stabilise à des chiffres de 20 à 30 % plus faibles que les chiffres de départ .

Souvent elle n'apparaît que très progressivement après une ou deux semaines d'administration du produit.

L'amélioration tensionnelle survit quelque peu à l'arrêt de la thérapeutique .

Enfin il n'y a pas de phénomène d'orthostatisme

2) La réserpine agit surtout sur les troubles

fonctionnels : elle atténue ou fait disparaître :
céphalées , mouches volantes , bourdonnements d'oreille ,
paresthésies .

3) Enfin le traitement a une action assez remarquable de calme et de détente .

4) Quant à la tension de l'artère rétinienne ,
elle diminue à peu près parallèlement à la tension
humérale .

Les effets secondaires de la réserpine .

La réserpine a sur l'hypertension , nous l'avons vu ,
un effet certain et le traitement s'opère dans un très grand
nombre de cas sans aucun incident .

Mais dans un nombre non négligeable de cas , nombre sur
lequel nous n'avons pas de renseignements plus précis , on
note l'apparition de multiples incidents , dus aux effets
secondaires de la réserpine .

Ces incidents surviennent en général lorsque la dose de
produit dépasse 1 ou 2 mg./jour . Mais aussi dans certains cas
pour des doses beaucoup plus faibles : 0,25 mg. (ce qui représente le 1/3 ou le 1/5 de la posologie courante) . Ce qui
oblige à l'arrêt de la thérapeutique , car ces incidents sont
souvent graves , très gênants pour les malades et les empêchent
en particulier de mener une activité professionnelle normale ;
ou tout au moins montrer une grande prudence dans son emploi ,
ce qui est possible en milieu hospitalier où une surveillance
presque constante peut être réalisée .

Or l'intérêt majeur de la réserpine est justement de

pouvoir assurer des traitements ambulatoires compatibles avec une activité quasi normale et n'obligeant pas à des visites trop fréquentes au médecin .

Ces effets secondaires sont de divers types :

- En premier lieu , parce que ce sont les plus fréquents , il nous faut parler des effets dûs à l'action sédatrice quelquefois exagérée du produit .

Il peut s'agir d'une asthénie accompagnée d'une somnolence et d'une légère impression de vertige . Ces phénomènes peuvent n'être que transitoires .

Mais plus grave est l'action dépressive bien étudiée par certains auteurs . On assiste à l'apparition de syndromes de dépression mélancolique typique , ayant nécessité dans quelques cas l'usage de la convulsothérapie . Dans un cas particulièrement grave on a même assisté à une tentative de défenestration .

- On cite quelques cas d'insuffisance cardiaque après administration de faibles doses de réserpine . Il faut remarquer toutefois qu'il s'agit là de malades plus exposés que d'autres à une défaillance cardiaque .

- Accidents digestifs . A type de diarrhées , spasmes intestinaux , intolérance gastrique , action émétique : nausées .

Plus rarement , apparition d'hématémèse et de mélène sans anomalie de la coagulation sanguine .

- Eruption urticariforme .

- Congestion des muqueuses naso-pharyngées . ON observe souvent des signes d'obstruction nasale ; à l'examen rhinologique , la muqueuse apparaît gonflée , succulente , bleu livide .

- Secheresse de la gorge .

- sialhorée .

-Galactorrhée .

- Oedèmes de la face d et des chevilles (sans lien avec une insuffisance cardiaque ou rénale) .

- Douleurs articulaires et musculaires du membre inférieur .

- Enfin pour certains , la réserpine aurait sur le système diencéphalo hypophysaire une activité frénatrice , notamment au cours du premier mois de la grossesse .

LES RECHERCHES CHIMIQUES .

Le traitement de l'hypertension artérielle par la réserpine se heurte , nous venons de le voir , à deux obstacles essentiels :

- Tout d'abord , un obstacle pharmacologique : l'effet dépresseur sur le système nerveux central oblige à ne pas dépasser un plafond posologique défini , non en fonction de l'action du produit sur la tension artérielle , mais au contraire en fonction de cet effet dépresseur .

- Ensuite un obstacle clinique : l'effet sédatif de la drogue provoque chez de nombreux malades un état de somnolence peu compatible avec une vie professionnellement active , et ceci même à des doses relativement faibles .

C'est là l'effet le plus gênant , mais les autres actions secondaires , énumérées plus haut , interdisent elles aussi à de nombreux malades l'usage de la réserpine .

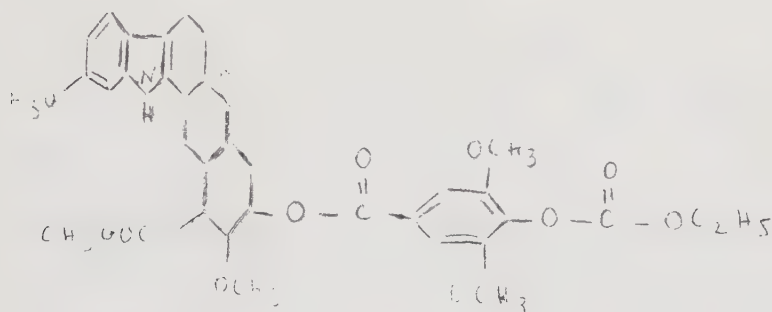
C'est pourquoi de nombreux chercheurs se sont efforcés de dissocier l'action hypotensive de l'action tranquillisante . A l'heure actuelle , cette séparation a été réalisée à notre connaissance par deux groupes de chercheurs .

Nous allons donc étudier successivement les deux corps découverts , très rapidement le Carbethoxyringate de réserpate de méthyle (préparation Su 3118) puis beaucoup plus en détails la 10-méthoxy-déséripidine (R 694) .

LE CARBETHOXYRINGATE DE RESERPATE DE METHYLE .

Pharmacodynamie .

Il s'agit d'un composé blanc cristallin dont la formule développée est la suivante :



Propriétés pharmacologiques .

Expérimentation animale .

Effets cardio-vasculaires chez le chien anesthésié .

A la dose de 1 mg./kg. en injection intraveineuse , on obtient chez le chien anesthésié une baisse de tension de 40 à 50 mm. de Hg .

L'effet hypotenseur se produit de façon progressive et dure 2 à 3 heures .

Il s'accompagne d'une bradycardie modérée avec un ralentissement du système cardiaque de l'ordre de 15 à 20 % .

Ce produit a de plus une moindre tendance que la réserpine à potentialiser l'effet hypertenseur de l'adrénaline .

Effets cardiovasculaires chez le chien non anesthésié .

L'administration chronique de petites doses de Su 3118 détermine aussi une baisse de la pression sanguine .

Cette baisse , après administration quotidienne de 40 à 50 μ /kg. pendant 10 jours , est de l'ordre de 30 à 40 mm. de Hg .

Dans le cas d'une hypertension neurogène , les animaux apparaissent comme plus sensibles ; une dose de 10 à 15 μ /kg. suffit .

Effets tranquillisants chez le chien non anesthésié .

Un myosis et une légère stimulation respiratoire apparaissent 2 à 3 heures après administration de 1 mg./kg. en injection intra veineuse .

L'effet tranquillisant est obtenu à la dose de 2 mg./kg. en injection intra veineuse . Il s'agit d'un effet comparable à celui obtenu avec une dose de 0,25 mg./kg. de réserpine en injection intra veineuse .

Toxicité .

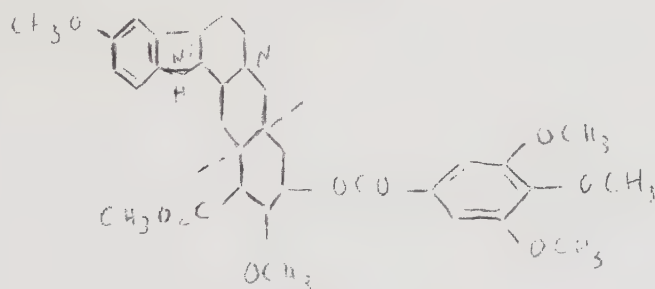
Alors que la dose létale 50 (DL 50) est de 18 mg./kg. avec la réserpine , pour le Su 3118 , elle est de 50 mg./kg .

LA 10-METHOXY-DESERPIDINE .

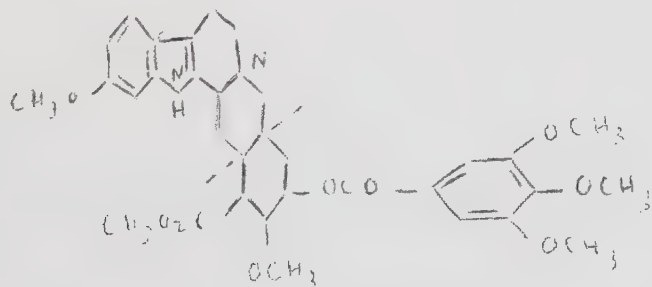
Il s'agit d'un dérivé de la réserpine qui possède des propriétés analogues , mais est dépourvu d'effets dépresseurs sur le système nerveux central .

Pharmacodynamie de la 10-méthoxy-déséripidine .

- Formule chimique . C'est une isomère de position de la réserpine car le groupement méthoxy est au niveau de C₁₀ au lieu d'être au niveau de C₁₁ . La formule de la réserpine est donc : 11-méthoxy-déséripidine .



10-méthoxy-déséripidine



Réséripine .

- Physico-chimie .

+ il s'agit d'une poudre microcristalline
blanche ou très légèrement jaune .

+ son point de fusion est entre 185 et 190° C.

+ son pouvoir rotatoire correspond à :

$$(\alpha)_D 143 \pm 5^\circ \text{ sur produit sec.}$$

(C = 0,5 % dans le chloroforme)

Etude biologique .

(Résultats de l'expérimentation animale) .

1) Etude de la toxicité .

Les essais ont été effectués sur la souris avec la 10-méthoxy-déséripidine en solution dans le solvant commercial de la réserpine . Alors que la DL_{50} de la réserpine , chez la souris , est de 8mg./kg. environ par voie péritonéale , la dose de 20 mg./kg. du dérivé 10 méthoxylé est supportée par la même voie , sans aucun signe d'intoxication .

On ne note aucune modification de l'état général. La courbe de poids des animaux d'expérience est semblable à celle des témoins .

2) Etude de l'action dépressive centrale .

Chez le chien éveillé , 0,4 mg./kg. en injection intra veineuse ne donne aucun phénomène de cet ordre , et une nouvelle dose de 1mg./kg. injectée une heure après , ne produit qu'un effet tranquilisant très atténué .

Il faut noter à ce propos qu'une simple injection de 0,15 mg./kg. de réserpine chez le chien produit un effet dépresseur marqué avec myosis, tremblement, diarrhée.

3) Etude de l'action hypotensive.

Sur l'animal anesthésié, chat ou lapin, après une dose de 0,5 à 2 mg./kg., s'installe déjà une hypotension modérée, mais durable. Cette réponse hypotensive est d'amplitude variable d'un animal à l'autre et peu proportionnelle aux doses. Mais sur les rats chroniquement hypertendus par implantation de pellet de desoxycorticostérone et administration d'eau salée comme boisson, la réponse hypotensive est plus nette que sur les animaux anesthésiés. La 10-méthoxy-déserpidine essayée dans les mêmes conditions que la réserpine, produit des effets strictement identiques, qualitativement et quantitativement.

La tension artérielle est nettement abaissée et peut même être ramenée à sa valeur normale, après injection péritonéale d'une dose suffisante (100 à 200 μ /kg.)

Cet effet, déjà net au bout d'une 1/2 heure, est maxima après 2 heures et peut durer 24 heures environ.

De petites baisses de tension s'observent déjà

avec des doses de 20 γ /kg.

En administration unique par voie buccale , toujours chez le rat hypertendu , les résultats confirment une activité hypotensive sensiblement égale pour les deux corps .

Par voie buccale , les doses nécessaires pour chacun des deux produits sont environ 50 fois supérieures à celles utilisées par voie péritonéale . Un effet hypotenseur net est observé avec la dose de 5 mg./kg. , effet qui dure 5 à 6 heures .

4) Autres actions .

Il n'a été trouvé aucune autre action , en particulier sur la glycémie , même à la dose de 1 mg./kg.

EXPERIMENTATION CLINIQUE
DE LA 10-METHOXY-DESERPIDINE (R694)

Notre expérimentation ~~per~~sonnelle a consisté en l'étude et la surveillance de 45 malades dont le traitement par la 10-méthoxy-déséripidine avait été entrepris à des dates variables , de juin à novembre 1958 et qui étaient suivis à la consultation externe d'un Service de l'Hopital Rotschild .

Nous avons de plus étudié les observations d'autres malades traités à Paris ou dans des Centres Hospitaliers de Province .

Le nombre de malades traités à l'heure actuelle par le R 694 est important , ce qui nous a permis de tirer de leur étude un certain ensemble de renseignements et de conclusions que nous pensons valables .

Nous avons éliminé de notre étude toutes les observations dont nous n'étions pas certain qu'elles aient été effectuées dans les meilleures conditions possibles .

En particulier , nous n'avons pas tenu compte des cas où l'on avait associé R 694 et Réserpine . De même , lorsqu'il s'agissait de malades hospitalisés , nous avons vérifié chaque fois que cela était possible , que le traitement par le R 694 n'avait commencé que au moins 6 jours après l'entrée dans le Service , avec dans cet intervalle de temps uniquement repos et sédatifs .

La plus grande partie des observations pré-citées devant être publiées ultérieurement , nous n'avons pas eu la possibilité de les utiliser pour notre Thèse .

Nous nous contenterons donc de donner ci-après quelques exemples des différents types d'hypertension artérielle traités par la 10-méthoxy-déséripidine .

Puis plusieurs tableaux concernant les résultats sur 50 cas traités dans quatre endroits différents .

Enfin les réponses que nous pensons pouvoir donner aux nombreuses questions qui se posent à propos de ce nouveau produit hypotenseur .

OBSERVATIONS TYPES .

Malade N° 1 : Jean VEN.... 28 ans .

Dans ce cas , une hypertension grave secondaire à une néphrite chronique avec insuffisance rénale sévère et évolution vers l'atrophie rénale bilatérale a été favorablement influencée par ce médicament alors que d'autres hypotenseurs étaient demeurés sans action et avaient provoqué des troubles secondaires à tendance dépressive .

Observation .

En 1946 , donc à l'âge de 17 ans , le malade fait une angine puis une crise de Rhumatisme Articulaire Aigu .

En 1951 , découverte d'une albuminurie à 1,5 gr.

En 1952 , la TA est à 18 .

En 1955 , on note à l'examen du Fond d'Oeil :

oedème papillaire , signe du croisement ,
exsudats et hémorragie .

TAR = 110 .

Est traité par la Réserpine à la dose de 4c. à 0,10 ce qui détermine une baisse transitoire de la TA qui passe à 16 mais remonte rapidement à 20 . Avec 6c. pas de changement . Avec 9c. par jour , apparition d'asthénie et de somnolence .

Le traitement par le Nepressol en 1958 à la dose de 3c./jour ne donne rien (la TA oscille de 21 à 25) .

Le 23 avril 1958 , le malade entre dans le Service avec

TA = 22/14 , le pouls à 92 et l'urée à 0,98 .

Les signes fonctionnels sont présents : asthénie ,
céphalée occipitale , nausées et vomissements .
L'état général est bon mais on note une atrophie
rénale droite . La TAR est à 100 .

Début du traitement par le R 694 le 30 avril .

6c. à 1mg. la TA oscille entre 20/10 et 18/10 .
Le 3 mai , 8c. à 1mg. la TA baisse à 15/9 et s'y
maintient quelques jours .

Le malade quitte le Service mais les renseignements
parvenus ensuite montrent que pendant la durée du
traitement il n'y a pas eu de troubles secondaires .
Avec une dose de 10mg./jour , la TA s'est stabilisée
aux environs de 17/9 .

Malade N° 2 : Mme J.... 62 ans .

Il s'agit dans ce cas d'une hypertension artérielle
de type essentiel datant de 11 ans . HTA accompagnée de
tachyarrhythmie complète .

Observation .

Cette malade a déjà été traitée par Réserpine à la
dose de 1 à 3 mg. et par Nembutal .

Effet très limité de ces thérapeutiques : baisse des
chiffres tensionnels de 22/11 à 20/10 .

La malade a été hospitalisée à 3 reprises . On a obtenu
par repos + calmants une baisse des chiffres tensionnels
également faible .

Le Fond d'Oeil : stade II avec poussées au stade III

On signale : insomnie , céphalées , léger engorgement .
A la dose de 4mg./jour de R 694 , aucun effet .
Mais à la dose de 8mg. on assiste à une baisse en
5 jours des chiffres tensionnels à 16/8 .

Comme dans le cas précédent, on assiste avec des doses dans
les 2 cas très faibles , à une baisse des chiffres supé-
rieure à celle obtenue par d'autres thérapeutiques .

Malade N° 3 : Mme FLA....Eugénie , 60 ans .

Hypertension Artérielle apparue il y a 2 ans au
cours d'une maladie de Cushing .

Observation .

La malade est hospitalisée pour un diabète connu
depuis plus de 15 ans et nécessitant 75 unités
d'insuline par jour pour être contrôlé .

Ce diabète s'est compliqué depuis 2 ans d'hyperten-
sion artérielle dont les chiffres maxima oscillent
en dehors de tout traitement entre 21 et 26 et les
chiffres minima entre 9 et 11 .

Cette hypertension relève très certainement d'un
hypercorticisme dont on retrouve les stigmates sous
forme d'une obésité facio tronculaire , d'une hyper-
trichose et d'une ostéoporose lombaire . Le diagnostic
est confirmé par l'élimination urinaire des 17 céto-
stéroïdes qui est à 20mg./24heures .

La malade est mise au R 694 à raison de 20mg./jour
ce qui entraîne une baisse tensionnelle dès la
48ème heure du traitement à 15/7 .

Ces chiffres se maintiennent après 10 jours de traitement . La malade se plaignait de céphalées et de vertiges qui ont regressé en même temps que les chiffres tensionnels baissaient .

La malade sort du Service et poursuit son traitement à la 10-méthoxy-déserpidine à la dose de 30mg./jour .

Nous voyons que dans ce cas , des doses moyennes de R 694 ont permis une amélioration incontestable des signes subjectifs et objectifs d'une hypertension artérielle accompagnant une maladie de Cushing .

Malade N° 4 : Mme BAI....Clara , 71 ans .

Malade présentant une hypertension artérielle avec de nombreux signes fonctionnels et des signes d'insuffisance ventriculaire gauche . La 10-méthoxy-déserpidine n'a agi qu'à des doses élevées .

Observation .

Cette malade souffre d'une hypertension artérielle connue depuis 6 ans et entraînant un important cortège fonctionnel fait de céphalées , vertiges , bourdonnement d'oreille , mouches volantes .

La malade est hospitalisée à la suite d'une chute consécutive à une éclipse cérébrale .

Il existe de petits signes d'insuffisance ventriculaire gauche avec surcharge gauche à l'électrocardiogramme .

La vitesse circulatoire est à 20 secondes .

Le bilan rénal donne les résultats suivants :

- urée : 0,6
- Van Slyke : 72 %
- P.S.P. : 60 %
- cholestérol : 2,55 g.

le fonctionnement rénal est donc peu perturbé .
La tension artérielle est habituellement à 26/11.
On institue un traitement à la 10-méthoxy-déséripidine .
à 30 puis 50mg./jour on obtient des résultats
mais qui sont transitoires .
à la dose de 80 mg./jour on obtient une très
sensible baisse tensionnelle de 26/11 à 19/9 .
On assiste à une amélioration certaine mais non à
une disparition des signes subjectifs .
Il n'y a aucune tendance à l'hypersomnie .

Malade N° 5 ; M. STO...Désiré , 57 ans .

Il s'agit d'une hypertension artérielle essentielle
chez un artério-scléreux , où une baisse tensionnelle a été
obtenue avec des doses moyennes de 10-méthoxy-déséripidine .

Observation .

M. Sto... se plaint de sifflements d'oreille continus
depuis 2 ans . Ce phénomène a entraîné la découverte
d'une hypertension artérielle qui se situe ordinaire-
ment aux chiffres de 23/13 .

Une recrudescence des signes subjectifs entraîne
l'hospitalisation .

Il s'agit d'une hypertension sans retentissement rénal

le bilan rénal donne les résultats suivants :

- urée : 0,37
- Van Slyke : 121 %
- culot urinaire : normal .

Il n'y a pas non plus de retentissement cardiaque : la téléradiographie du coeur et l'électrocardiogramme sont normaux .

A l'examen du Fond d'Oeil : on signale une sclérose modérée avec 1 P.A.R.MI. à 65 .

On se trouve donc en présence d'une hypertension artérielle chez un artério-scléreux .

La 10-méthoxy-déséripidine a été utilisée à doses progressivement croissantes jusqu'à une dose maximum de 30mg./jour .

On a ainsi obtenu une baisse des chiffres tensionnels à 16/8 au lieu de 23/13 .

Le traitement a été parfaitement supporté et accompagné d'une diminution notable des bourdonnements d'oreille .

Malade N° 6 : M. BEIN... Emile , 65 ans .

Cette observation montre l'efficacité de la 10-méthoxy-déséripidine maniée à doses modérées dans le traitement d'une hypertension artérielle chez un goutteux avec dissociation auriculo ventriculaire .

Observation.

M. Bein... est hospitalisé pour divers phénomènes pathologiques . Ce sujet souffre d'une dissociation auriculo ventriculaire entraînant une bradycardie à

45 pulsations / minute .

Cette dissociation s'accompagne d'une hypertension permanente connue depuis de nombreuses années et dont les chiffres habituels sont de l'ordre de 23/12 . Par ailleurs , le sujet présente une goutte avec uricémie à 37 mg.% .

Le sujet est mis à la 10-méthoxy-déséripidine en doses progressivement croissantes jusqu'à 25 mg./jour .

Un taux de 20 mg./jour s'avère insuffisant pour entraîner une baisse de la tension à 19/8 .

Devant une légère réascension , on augmente la dose de 5 mg. et l'on obtient une baisse à 17/7 .

Le traitement est bien supporté tant du point de vue digestif (chez un malade assez fragile à cet égard) qu'au point de vue général . Il faut signaler que ce malade qui était insomniaque avant le traitement n'a pas dormi davantage pendant .

Malade N° 7 : Mme VAN... Suzanne , 30 ans .

Traitement par la 10-méthoxy-déséripidine d'une hypertension maligne d'origine rénale chez un sujet jeune .

Observation .

Mme Van... est hospitalisée pour une hypertension artérielle d'allure maligne dont les chiffres oscillent habituellement entre 20/22 pour la maxima et 10/12 pour la minima .

Cette hypertension artérielle est certainement d'origine rénale puisqu'il existe des reins polykistiques

bilatéraux décelés par urographie intra veineuse et que l'atteinte fonctionnelle rénale est très importante

- présence de nombreux cylindres
- hématurie microscopique dépassant 4000

hématies/minute.

- épreuve de Van Slyke : 28 %
- P.S.P. : 50 %

Au Fond d'Oeil :

- nombreux exsudats et hémorragies
- la P.A.R.MI. est à 90 ,

il existe donc une incontestable rétinopathie hypertensive .

La malade est mise à la 10-méthoxy-déserpidine à raison de 30 puis de 40 mg./jour , ce qui est sans action sur les chiffres tensionnels .

Ce n'est qu'à partir de 60 mg./jour que l'on constate une baisse de la maxima à 17 tandis que la minima oscille entre 9 et 10 .

La 10-méthoxy-déserpidine s'avère donc capable de faire céder à un certain degré une hypertension maligne d'origine rénale .

Malade N° 8 : Mme WIL... Marie , 70 ans .

Hypertension Artérielle essentielle chez une malade agée .

Observation .

Mme Wil... se plaint d'une hypertension artérielle depuis de nombreuses années .

Cette hypertension est accompagnée d'une symptomatologie fonctionnelle importante ; céphalées , mouches volantes , vertiges , bourdonnements d'oreille , précordialgie atypique .

Les chiffres de tension artérielle sont à 19/10 .

Il y a des signes de sclérose vasculaire au Fond d'Oeil .

On institue un traitement par la 10-méthoxy-déséripidine à la dose de 30 mg./jour .

Au bout de 3 semaines si l'on assiste à une amélioration spectaculaire des signes fonctionnels , les chiffres de tension artérielle n'ont pratiquement pas varié : 18/10 .

RESULTATS D'EXPERIMENTATION SUR 50 CAS

TABLEAU N° 2

Centres	Nombre de cas traités	Résultats très bons	Résultats bons	Résultats assez bons ou passables
I	10	6	1	1
II	9	3	3	0
III	12	8	2	1
IV	19	7	6	1
Total	50	24	12	3

Résultats nuls	Résultats nuls mais posologie insuffisante	Tolérance	Incidents	Dose d'entretien moyenne
2	0	très bonne	0	40mg.
1	2(10mg.)	très bonne	0	25mg.
1	0	très bonne	Intolérance digestive (1 cas) Cholecystite	40mg.
3	2	très bonne sauf 1 cas	Intolérance digestive (1 cas)	15mg.
7	4			

RESULTATS D'EXPERIMENTATION SUR 50 CAS .

Tableau N° 2 .

Classification suivant le type d'hypertension .

HTA maligne :

3 cas : 2 bons résultats à 70mg.

11 ininterprétable (décès)

HTA rénale certaine :

11 cas : 8 bons résultats (15 à 70mg)

3 échecs .

HTA endocrinienne certaine :

(Cushing) 1 cas : 1 bon résultat .

HTA infantile :

1 cas : bon résultat .

HTA compliquée :

- hypertrophie ventriculaire gauche :

12 cas : 12 bons résultats .

- insuffisance cardiaque :

2 cas : 1 bon résultat

1 échec

- rétinopathies : 13 cas confirmés :

amélioration des signes fonctionnels

dans 9 cas ,

amélioration des signes rétinien

dans 2 cas .

- atteinte rénale secondaire : 3 cas : 2 bons

résultats .

Classification suivant les signes fonctionnels .

On a noté :

- une amélioration importante dans 8 cas
- une amélioration modérée dans 11 cas

Dans 31 cas , il n'y avait pas de signes fonctionnels
ou bien , ils n'étaient pas précisés .

Tolérance .

Sur 50 cas , il n'y a jamais été constaté de somnolence
il n'y a eu que 2 incidents digestifs minimes .

Comparaison avec la Réserpine .

Dans 15 cas sur 50 , les malades avaient reçu pendant
des temps assez longs des doses importantes de Réserpine .

- dans 2 cas , la réserpine a eu un effet supérieur
- dans 3 cas , l'effet a été identique
- dans 5 cas , le R 694 a eu un effet supérieur mais
les deux produits ont été bien tolérés .
- dans 3 cas ; l'effet a été semblable mais la réserpine
avait dû être interrompue à cause de l'intolérance du malade .
- 2 cas ininterprétables .

Doses d'entretien .

Les doses nécessaires pour obtenir une baisse appréciable
des chiffres tensionnels ont été très variables :

de 15 à 70 mg.

ENSEIGNEMENTS TIRES DE L'EXPERIMENTATION .

Il y a à l'heure actuelle plusieurs centaines de malades traités par la 10-méthoxy-déséripidine . Il reste encore un certain nombre d'effets de ce produit qui demeurent préoccupants , nous les aborderons plus loin , mais le chiffre élevé des observations nous permet de donner une vue qui nous paraît exacte de cette question .

Y-a-t-il un rapport entre la formule chimique et les propriétés pharmacologiques ?

Il existe certainement . Et tout se passe comme si le déplacement du groupement méthoxy du Carbone 11 au Carbone 10 supprimait pour ainsi dire totalement l'action dépressive de la Réserpine sur le Système Nerveux Central en la débarrassant de sa fraction neuro-dépressive .

Or nous avons vu que le produit Su 3118 a une formule quelque peu différente alors que ses effets expérimentaux apparaissent identiques .

Action hypotensive de la 10-méthoxy-déséripidine .

Nous verrons plus loin quel est l'éventail thérapeutique du R 694 mais il apparaît d'une façon générale que dans l'hypertension commune il existe une action hypotensive évidente dans la mesure où l'on a atteint un

seuil d'action très variable d'un malade à l'autre .

La baisse tensionnelle obtenue n'est pas brutale ,
mais se développe de manière progressive .

Dans un grand nombre de cas , cette action hypotensive
commence à se manifester par l'amélioration des signes
fonctionnels , signes classiques d'accompagnement .

Nous avons souvent noté la disparition rapide de
céphalées , mouches volantes , étourdissements , petits
vertiges .

L'hypotension devient généralement appréciable 1 ou 2
semaines après l'institution de la dose efficace .

Elle porte à la fois sur la minima et la maxima .

Parfois la minima peut être proportionnellement plus
abaissée que la maxima .

Le pouls voit sa fréquence diminuer en moyenne de
10 à 20 % .

Action sur les lésions du Fond d'Oeil .

On a noté dans certains cas une action fort nette sur
les signes rétinien . Il s'agit de la disparition des
petites hémorragies et des exsudats et de l'atténuation
de l'oedème péripapillaire .

Remarquons qu'il s'agit là d'un effet de la thérapeu-
tique , très rare à notre connaissance .

Actions secondaires .

On peut dire que la 10-méthoxy-désérpine n'a

pratiquement aucun effet secondaire . C'est là une constatation extrêmement importante car nous avons vu dans un chapitre précédent combien les effets secondaires gênaient l'action de la réserpine .

En particulier , on a recherché l'action dépressive du R 694 . Pratiquement il faut atteindre des doses de l'ordre de 80 à 100 mg. pour voir apparaître dans quelques cas une légère action sédatrice .

Et même à des doses très élevées , on est allé jusqu'à 150 mg./jour dans certains cas , il n'y a pas de somnolence .

Une étude plus poussée du produit permet d'affirmer qu'il ne détermine aucune modification biologique de la fonction rénale :

la quantité d'urines , le taux d'urée, le cholestérol restent inchangés .

pas non plus de modification sanguine ou électrocardiologique .

On ne signale ni troubles vasomoteurs
ni galactorrhée .

Les seuls incidents imputables au R 694 sont donc finalement :

- quelques cas de congestion nasale de type réserpinique ,
- quelques cas de nausées ,
- de légers troubles digestifs .

En résumé : aucune toxicité .

Le problème des doses .

C'est là une question à laquelle nous ne sommes pas en mesure de donner une réponse précise .

En effet , et nous l'avons vu dans les quelques observations que nous avons cité , les doses employées ont été très variables .

De 8/10 mg./jour à 80 , 100 ou même 150 mg./jour .

Il faut noter cependant qu'un pourcentage important d'hypertensions a cédé à des doses comprises entre 20 et 30 mg./jour .

En y regardant plus attentivement , on s'aperçoit que :

- la moyenne des doses qui étaient nécessaires lors des débuts de l'expérimentation est beaucoup plus faible que la moyenne actuelle . Et pourtant il ne semble pas y avoir une accoutumance au produit .

S'agit-il de variations survenues dans la composition des échantillons utilisés pour l'expérimentation ? Cela ne nous paraît pas suffisant pour expliquer des différences de doses aussi considérables .

- les moyennes sont souvent différentes suivant les séries de malades et suivant les différents expérimentateurs . Cette dernière variation peut d'ailleurs s'expliquer en partie par l'usage d'éventuelles médications associées , par le fait que les malades traités sont , les uns

hospitalisés , les autres en traitement ambulatoire ; et l'on connaît la part importante que détient le repos dans le traitement de l'hypertension artérielle .

Il faut signaler que les doses de R 694 doivent être augmentées lorsqu'un malade hospitalisé sort du Service avec un traitement ambulatoire . L'augmentation nécessaire est quelquefois de l'ordre de 30 à 50 % .

Enfin , contrairement à ce que nous supposions au début de notre étude du produit , il ne semble pas y avoir de relation entre le type de l'hypertension et les doses employées .

Les indications essentielles de la 10-méthoxy-déséripidine .

Le R694 donne d'une manière générale de bons résultats dans :

- l'hypertension récente essentielle
- l'hypertension modérée de la ménopause
- l'hypertension ancienne , peu évolutive , sans lésions artérielles importantes .

en somme dans la majorité des cas d'hypertensions courantes .

Dans les cas d'hypertension maligne , lorsqu'il y a une surcharge ventriculaire gauche , ou dans les hypertensions évolutives s'accompagnant de lésions dégénératives diffuses et importantes , l'action hypotensive du R 694 apparaît plus incertaine .

Dans les cas d'hypertension rénale comme dans tous les cas où l'hypertension est due à des causes précises , les avis sont partagés . Pour certains , cette action est nulle ou négligeable . Nous avons , quant à nous , vu de bons résultats chez des rénaux .

Un fait certain est que la 10-méthoxy-déséripidine n'empêche pas les poussées hypertensives d'origine émotive . Cela s'explique facilement : en effet , ces hypertensions apparaissent sur des terrains où la part sympathicotonique est prédominante et qui nécessitent une action sédatrice (d'où l'intérêt de la réserpine dans ces cas) .

Nous avons constaté dans la majorité des cas une bonne action du R 694 sur les phénomènes fonctionnels d'accompagnement .

Contre Indications .

Nous n'en avons pas trouvées .

Il est cependant indiqué de se montrer prudent lorsqu'il s'agit de malades âgés chez qui l'on peut supposer que les artères cérébrales sont sclérosées .

D'une manière générale , on utilisera des doses progressivement croissantes .

Mode d'emploi .

Avec le R 694 , il n'y a pas d'accumulation ; l'élimination est rapide , aussi on peut en déduire , ce qui

est vérifié , que ce produit est atoxique , mais également que l'effet hypotenseur ne dure pas et qu'il faut donc en prendre fréquemment .

Dans la journée , il faut fractionner les doses en 3 ou 4 prises . D'autre part , lorsqu'on arrête le traitement l'effet cesse très rapidement (quelques heures à quelques jours) ; il faut donc instituer une thérapeutique constante ou tout au moins en cures très rapprochées . Ce qui ne présente pas de danger puisque , nous l'avons vu , les effets secondaires sont pratiquement inexistantes .

Intérêt thérapeutique de la lo-méthoxy-déséripidine .

Le R 694 permet de ;

- faire bénéficier les hypertendus de traitements prolongés et qui n'entraînent pas de gêne dans leur activité professionnelle .
- faire décrocher certaines hypertensions rebelles à d'autres thérapeutiques car on peut utiliser sans risque des posologies élevées .

CONCLUSION .

La 10-méthoxy-déséripidine , dérivé de la Résépine , synthétisé par L. Velluz et Collaborateurs , étudié physiologiquement par L. Velluz , M. Peterfalvi et R. Jequier , est un produit intéressant à de nombreux égards .

Il s'agit d'un produit ayant , dans la majorité des cas , une action hypotensive comparable à celle de la Résépine mais dépourvu de toute action neuro-dépressive : l'intérêt essentiel de l'étude physiologique et clinique de ce dérivé consistait donc à explorer son action à des doses plus élevées que celles de la Résépine.

En effet , les effets secondaires n'apparaissent pas même après des traitements très prolongés et ainsi les malades peuvent avoir une activité professionnelle normale .

C'est donc un médicament que l'on peut prescrire dans des traitements ambulatoires de longue durée , pour le "tout venant " des hypertensions essentielles , forme d'hypertensions la plus fréquemment rencontrée en clientèle privée .

Son action sur les phénomènes classiques d'accompagnement est remarquable .

On peut considérer que la 10-méthoxy-déséripidine est efficace dans presque tous les cas où la Résépine donne des résultats et cela pour des doses moyennes (de 20 à 50 mg./jour)

On arrive , pour des doses plus élevées (60 à 150 mg./jour) à faire décrocher des hypertensions qui ne réagissaient pas à la résépine ou dont le traitement était

accompagné de phénomènes secondaires graves .

Il faut noter que beaucoup de questions restent posées on ne sait pas expliquer pourquoi telle ou telle forme d'hypertension n'est pas influencée par le produit , pourquoi les doses efficaces sont tellement variables .

Enfin la nécessité de donner une posologie élevée dans de nombreux cas augmentera quelquefois considérablement le prix de revient et restreindra donc l'utilisation du produit .

En résumé , la 10-méthoxy-déséripidine est appelée à rendre de grands services à un nombre important de malades à qui elle permettra une vie normale .

BIBLIOGRAPHIE .

- BORSARI (S) & BOSCHI (S) : Il trattamento dell'ipertensione arteriosa con un alcaloide della Rauwolfia Serpentina (Reserpin). (Le traitement de l'hypertension artérielle avec un alcaloide de la Rauwolfia Minerva Medica T. 45 , fasc.II , N°98 , 8 dec. 1954
- BUCHS (P) : Contribution à l'étude d'un nouvel hypotenseur: le Serpasil .
Praxis : 43ème année , N°22 , p.480 , 3 juin 1954 .
- ENDERLE (J) : Possibilités actuelles du traitement de l'hypertension artérielle .
Bruxelles Médical, N°4 , p.177 , 22 janvier 1956.
- FIFE (R) & Coll. : Treatment of hypertension in out patients: the initial assessment , and the effect of reserpine (Le traitement de l'hypertension chez les malades externes : doses de départ et effet de la réserpine)
J.A.M.A. Vol.167 , N°25 , p.1891 , 9 août 1958 .
- FROMME (E) & GOLD (P) : Points d'action des alcaloides totaux de Rauwolfia et de la Réserpine sur le centre du sommeil .
Acta pharm. et toxico. (Copenhague) pp.345à 356 ,
13 avril 1957 .
- H.A. : Rauwolfia et états dépressifs .
Revue du Praticien , Schémas cliniques , T. VI ,
N° 6, p.3342 , 21 nov. 1956 .

- HOLLISTER (L.E.) : Hématémèse et moeléna , complications
du traitement par les alcaloides du Rauwolfia .
Archiv of Internal Medicine , 99 , N° 2, 218-220,
février 1957 .
- HUGUES (W) , DENNIS (E) , Mc CONN (R) , FORD (R) & HOYER (J.M.):
Reserpine (Serpasil) in the treatment of hypertension
Am. J. Med. Sc. 228 , 21-35 , 1954 .
- KREJCI & WAINSCINGER : Obstruction nasale chez des hyper-
tendus traités par la Réserpine .
Wiener Klin. Wschr. 3 sept. 1954 .
- LEWIS (J.J.) : The Rauwolfia Alkaloids . (Les alcaloides
de la Rauwolfia).
The Journal of Pharmacy and Pharmacology Vol. VIII,
N° 7 , p. 465 , juillet 1956 .
- LOEPER , RAMEIX , DE MERSEMAN : Réserpine dans l'hyperten-
sion sévère .
Société Médicale des Hopitaux , 1er mars 1956 .
- MANZINI (E) , PRATI (P.L.) , SAETI (G.C.) : Un alcaloide
della Rauwolfia Serpentina nel trattamento dell'
ipertensione arteriosa .
Minerva Medica , T.45 , fasc. 2 , N° 98 , 8 dec. 1954 .
- MARLEY (E) & PARE (C.M.B.) : Défaillance cardiaque après
réserpine .
British Medical Journal , pp.267 à 269 , febr.4 , 1956 .
- MAY (E) & HEYBLON (R) : Le traitement de l'hypertension
artérielle par la " Rauwolfia Serpentina " .
(Société Médicale des Hopitaux de Paris , séance
du 20 mars) .

Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris , N°28-29 , p.958 , 13/20 nov. 1953 .

NICK (J) : Dépression mélancolique à la suite de l'usage thérapeutique de Rauwolfia Serpentina chez les hypertendus .

Société Médicale des Hôpitaux de Paris , séance du 14 oct. 1955 .

PLICHET (A) : Dépression mentale chez les hypertendus traités pendant de longues années par la Réserpine .

Presse Médicale , N° 15 , p.301 , 26 février 1955 .

RAVINA (A) : Les alcaloïdes du Rauwolfia , leur action hypotensive .

Presse Médicale , T. 62 , N°54 , p.1125 , 7 août 1954 .

RISER (M) & Coll. : Incidents et accidents généraux au cours de l'emploi de nouveaux traitements neuroleptiques , psychotoniques et sédatifs " tranquillisants " .

(Pour réserpine et dérivés Rauwolfia) .

Toulouse Médical , N° 2 , p.77 à 90 , fév. 1958 .

TOJA (G) : Sull'azione ipotensiva dell'alcaloide (Reserpina) della rauwolfia serpentina .

Minerva Medica , T.45 , fasc.II , N°98 , 8 dec. 1954 .

VELLUZ (L) , PETERFALVI (M) & JEQUIER (R) , présentée par M. René Dujarric de la Rivière : Un clivage des effets réserpiques .

Comptes Rendus des Séances de l'Académie des Sciences, T.247 , p.1905-1907 , Séance du 24 nov. 1958 .

X... ; Réserpin effects separated.

Drug Trade News , Vol.33, N°19, p.59 , 22 sept.1958 .

